

## 学位論文の要旨

White matter hyperintensities on MRI in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease with dementia, and Alzheimer's disease  
(レビー小体型認知症, 認知症を伴うパーキンソン病, および  
アルツハイマー型認知症における MRI 上の白質高信号)

Hideto Joki  
上木 英人

Department of Neurology and Stroke Medicine  
Yokohama City University Graduate School of Medicine  
横浜市立大学 神経内科学・脳卒中医学

(Doctoral Supervisor : Fumiaki Tanaka, Professor)  
(指導教員: 田中 章景 教授)

## 学位論文の要旨

### White matter hyperintensities on MRI in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease with dementia, and Alzheimer's disease

(レビー小体型認知症, 認知症を伴うパーキンソン病, およびアルツハイマー型認知症における MRI 上の白質高信号)

[http://www.jns-journal.com/article/S0022-510X\(17\)34508-2/fulltext](http://www.jns-journal.com/article/S0022-510X(17)34508-2/fulltext)

#### 【背景】

レビー小体型認知症(DLB)は, 進行性の認知症, 幻視, 認知機能の変動, パーキンソニズムを主症状とする神経変性疾患であるが, しばしばアルツハイマー型認知症(AD)の病理を合併し(Jellinger, et al., 2007; Halliday, et al., 2011), これが臨床症状に影響を与える(Howlett, et al., 2015; Walker, et al., 2015). 一方, パーキンソン病(PD)は経過が長期になると認知症を高率に合併し(Buter, et al., 2008; Hely, et al., 2008), その場合, 認知症を伴うパーキンソン病(PDD)と呼ばれる. DLB, PD, PDD いずれも病理学的にレビー小体の存在を共通の特徴とする疾患であり, 病理・病態の観点からは同一疾患としてレビー小体病(LBD)と称される一方, 認知症疾患である DLB と PDD は臨床的観点からは, 認知症の発症がパーキンソニズムの出現後 1 年以内の場合を DLB, それ以降の場合を PDD とする"1 年ルール"で別疾患として区別される(McKeith, et al., 2005).

脳 MRI 上の白質高信号(WMH)は, T2 強調画像, もしくは FLAIR 画像においてしばしば高齢者でも無症候性にみられ(Young, et al., 2008), 動脈硬化性の血管変化に由来するものとされている(Young, et al., 2008). AD 患者においても WMH はしばしば観察され(Barber, et al., 1999), これは脳アミロイドアンギオパチー(CAA)の存在程度と相関する(Gurol, et al., 2013)ことから, WMH は単純に動脈硬化性変化のみを反映しているとは言えない.

一方, DLB および PDD における WMH について調査した研究は極めて少ないが, これまでの報告では, WMH が DLB にしばしばみられるかどうかについて意見の一致を見ておらず, その理由として, PDD と DLB が一括りに診断・解析されていることなどが挙げられる. さらに, DLB における WMH が動脈硬化性の脳血管障害を反映しているのか, それとも CAA を含む AD 関連アミロイド病理を反映しているのかについても明らかにされていない.

DLB 患者の剖検コホートによる研究では, 生前の MRI における側頭葉内側部萎縮は, AD 関

連病理の広がりによく相関することが示されており(Nedelska, et al., 2015), 側頭葉内側部萎縮の程度は, DLB, PDD を含む LBD における AD 関連病理の程度を予測するバイオマーカーとして有用と考えられる.

## 【目的】

これらの背景の下, DLB および PDD における AD 関連病理の影響を画像解析の観点から明らかにするために, 我々は DLB, PDD, 認知症のない PD(PDND), AD における WMH の程度と側頭葉内側部萎縮について比較検討をおこなった.

## 【方法】

後方視的に年齢, 性別を一致させた AD, DLB, PDD, PDND の外来患者, および明らかな中枢神経疾患を有さない健常対照者(NC), 各々50 例ずつで検討した. 全ての被検者は 1.5T 脳MRI を撮像しており, T2 強調画像もしくは FLAIR 画像で捉えられた WMH を脳室周囲の白質高信号(PVH), および深部・皮質下白質高信号(DSWMH)に分けて Fazekas 法により定量化した. 側頭葉内側部萎縮(MTA)は MTA スコアを用いて視覚的評価をおこなった. なお, MTA スコアは, より定量性の高い voxel-based morphometry (VBM) に基づく VSRAD (voxel-based specific regional analysis system for AD)との相関を検証した上で用いた.

## 【結果】

WMH 形成に影響を及ぼしうる動脈硬化の危険因子に 5 群間で本質的な有意差はみられなかった. PVH, DSWMH は, AD, DLB, PDD の方が, PDND および NC と比べて有意に高度であった. DLB は AD 同様, PDD よりも高度な PVH, DSWMH を呈していた. 側頭葉内側部萎縮の MTA スコアによる視覚的評価では, AD で最も萎縮が強く, 次いで DLB, PDD, PDND. NC の順であった. 5 群全体で検討すると, MTA スコアは PVH, DSWMH の程度と有意に正の相関を示した. MTA スコアと PVH, DSWMH グレードの散布図および 95%信頼楕円では, 認知症群である AD, DLB, PDD の 3 群が近似した分布を呈していた. この 3 群において, 各々の疾患でスコアの相関を解析すると, AD および DLB 群において, MTA スコアは PVH グレードと有意な相関を示した.

## 【考察】

本研究では, AD および DLB において WMH および側頭葉内側部萎縮の程度が高度であるという類似性を認め, 次いで PDD, PDND, NC の順であり, 同じ LBD に属する認知症疾患でも DLB と PDD では画像上の違いがあることが明らかになった. また, AD および DLB でのみ, 側頭

葉内側部萎縮は PVH の程度と有意な相関を認めたことから, DLB は PDD と比べてより強く AD 関連病理の影響を受け, CAA が PVH 形成の主因となっている可能性が推定された. AD, DLB, PDD, PDND は, レビー関連病理, AD 関連病理, 動脈硬化性病理といった複数の病理が異なる比率で関与する連続した疾患モデルと捉え, この比率によって, 各々の臨床像が決定されるという仮説が提唱されているが, 画像解析を中心とした本臨床研究により明らかとなった各疾患における WMH および側頭葉内側部萎縮の程度の違いは, まさにこの仮説を強く裏付けるものと考えられる.

#### 【結論】

本研究の結果, DLB は MRI 画像上, AD に次いで高度の WMH を示すことが明らかとなった. また, WMH, 側頭葉内側萎縮のパターンでは DLB は PDD よりも AD に類似していた. これらの結果は, DLB における WMH の形成には, 動脈硬化性の血管病理よりも CAA を含む AD 関連病理の方が強く関与することを示唆しており, LBD の中では, DLB, PDD, PDND の順に AD 関連病理の関与が強い可能性が推定された. MRI を用いた WMH および側頭葉内側部萎縮の評価は, LBD における AD 関連病理の関与の程度と進展を予測する上で有用な方法である.

キーワード: レビー小体型認知症, 認知症を伴うパーキンソン病, アルツハイマー型認知症, 側頭葉内側部萎縮, 白質高信号

## 引用文献

- Barber, R., Scheltens, P., Gholkar, A., Ballard, C., McKeith, I., Ince, P., Perry, R., O'Brien, J. (1999), White matter lesions on magnetic resonance imaging in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease, vascular dementia, and normal aging, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 67, 66-72.
- Buter, T.C., van den Hout, A., Matthews, F.E., Larsen, J.P., Brayne, C., Aarsland, D. (2008), Dementia and survival in Parkinson disease: a 12-year population study, *Neurology*, 70, 1017-1022.
- Gurol, M.E., Viswanathan, A., Gidicsin, C., Hedden, T., Martinez-Ramirez, S., Dumas, A., Vashkevich, A., Ayres, A.M., Auriel, E., van Etten, E., Becker, A., Carmasin, J., Schwab, K., Rosand, J., Johnson, K.A., Greenberg, S.M. (2013), Cerebral amyloid angiopathy burden associated with leukoaraiosis: a positron emission tomography/magnetic resonance imaging study, *Ann Neurol*, 73, 529-536.
- Halliday, G.M., Holton, J.L., Revesz, T., Dickson, D.W. (2011), Neuropathology underlying clinical variability in patients with synucleinopathies, *Acta Neuropathol*, 122, 187-204.
- Hely, M.A., Reid, W.G., Adena, M.A., Halliday, G.M., Morris, J.G. (2008), The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years, *Mov Disord*, 23, 837-844.
- Howlett, D.R., Whitfield, D., Johnson, M., Attems, J., O'Brien, J.T., Aarsland, D., Lai, M.K., Lee, J.H., Chen, C., Ballard, C., Hortobagyi, T., Francis, P.T. (2015), Regional Multiple Pathology Scores Are Associated with Cognitive Decline in Lewy Body Dementias, *Brain Pathol*, 25, 401-408.
- Jellinger, K.A., Wenning, G.K., Seppi, K. (2007), Predictors of survival in dementia with lewy bodies and Parkinson dementia, *Neurodegener Dis*, 4, 428-430.

McKeith, I.G., Dickson, D.W., Lowe, J., Emre, M., O'Brien, J.T., Feldman, H., Cummings, J., Duda, J.E., Lippa, C., Perry, E.K., Aarsland, D., Arai, H., Ballard, C.G., Boeve, B., Burn, D.J., Costa, D., Del Ser, T., Dubois, B., Galasko, D., Gauthier, S., Goetz, C.G., Gomez-Tortosa, E., Halliday, G., Hansen, L.A., Hardy, J., Iwatsubo, T., Kalaria, R.N., Kaufer, D., Kenny, R.A., Korczyn, A., Kosaka, K., Lee, V.M., Lees, A., Litvan, I., Londos, E., Lopez, O.L., Minoshima, S., Mizuno, Y., Molina, J.A., Mukaetova-Ladinska, E.B., Pasquier, F., Perry, R.H., Schulz, J.B., Trojanowski, J.Q., Yamada, M. (2005), Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium, *Neurology*, 65, 1863-1872.

Nedelska, Z., Ferman, T.J., Boeve, B.F., Przybelski, S.A., Lesnick, T.G., Murray, M.E., Gunter, J.L., Senjem, M.L., Vemuri, P., Smith, G.E., Geda, Y.E., Graff-Radford, J., Knopman, D.S., Petersen, R.C., Parisi, J.E., Dickson, D.W., Jack, C.R., Jr., Kantarci, K. (2015), Pattern of brain atrophy rates in autopsy-confirmed dementia with Lewy bodies, *Neurobiol Aging*, 36, 452-461.

Walker, L., McAleese, K.E., Thomas, A.J., Johnson, M., Martin-Ruiz, C., Parker, C., Colloby, S.J., Jellinger, K., Attems, J. (2015), Neuropathologically mixed Alzheimer's and Lewy body disease: burden of pathological protein aggregates differs between clinical phenotypes, *Acta Neuropathol*, 129, 729-748.

Young, V.G., Halliday, G.M., Kril, J.J. (2008), Neuropathologic correlates of white matter hyperintensities, *Neurology*, 71, 804-811.

# 論文目録

## I 主論文

White matter hyperintensities on MRI in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease with dementia, and Alzheimer's disease.

Joki, H., Higashiyama, Y., Nakae, Y., Kugimoto, C., Doi, H., Kimura, K., Kishida, H., Ueda, N., Nakano, T., Takahashi, T., Koyano, S., Takeuchi, H., Tanaka, F:  
Journal of the Neurological Sciences. 385(1-2): 99-104, 2018.

## II 副論文

なし

## III 参考論文

### 1 Late Seizures after Stroke in Clinical Practice: The Prevalence of Non-convulsive Seizures.

Miyaji, Y., Kawabata, Y., Joki, H., Seki, S., Mori, K., Kamide, T., Tamase, A., Shima, H., Nomura, M., Kitamura, Y., Tanaka, F:  
Internal Medicine. 56(6): 627-630, 2017

### 2 Primary aldosteronism in patients with acute stroke: prevalence and diagnosis during initial hospitalization.

Miyaji, Y., Kawabata, Y., Joki, H., Seki, S., Mori, K., Kamide, T., Tamase, A., Shima, H., Nomura, M., Kitamura, Y., Nakaguchi, H., Minami, T., Tsunoda, T., Sasaki, M., Yamada, M., Tanaka, F:  
BMC Neurology. 16:177. doi: 10.1186/s12883-016-0701-5, 2016.

### 3 An Aerodynamic Study of Phonations in Patients with Parkinson Disease (PD).

Ikui, Y., Nakamura, H., Sano, D., Hyakusoku, H., Kishida, H., Kudo, Y., Joki, H., Koyano, S., Yamauchi, A., Takano, S., Tayama, N., Hirose, H., Oridate, N., Tanaka, F:  
Journal of Voice. 29(3): 273-280, 2015.

4 Quantitative analysis of upper-limb ataxia in patients with spinocerebellar degeneration.

Ueda, N., Hakii, Y., Koyano, S., Higashiyama, Y., Joki, H., Baba, Y., Suzuki, Y., Kuroiwa, Y., Tanaka, F:

Journal of Neurology. 261(7): 1381-1386, 2014.

5 Arterial spin-labeling magnetic resonance imaging for diagnosis of late seizure after stroke.

Miyaji, Y., Yokoyama, M., Kawabata, Y., Joki, H., Kushi, Y., Yokoi, Y., Sasame, J., Seki, S., Mori, K., Kamide, T., Tamase, A., Shima, H., Nomura, M., Kitamura, Y., Tanaka, F:

Journal of the Neurological Sciences. 339(1-2): 87-90, 2014.